

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/06	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 95/25500 (43) Date de publication internationale: 28 septembre 1995 (28.09.95)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00335 (22) Date de dépôt international: 20 mars 1995 (20.03.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/03338 22 mars 1994 (22.03.94) FR (71) Déposant: PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR). (72) Inventeurs: NAVARRO, Roger; Rivenue du Cricu, F-09100 Pamiers (FR). DELAUNOIS, Marlène; La Bordenoble, Cessales, F-31290 Villefranche-de-Lauragais (FR). (74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, av- enue Kléber, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des</i> <i>revendications, sera republiée si de telles modifications sont</i> <i>reçues.</i>
(54) Title: MINOXIDIL-BASED HAIR CARE COMPOSITION (54) Titre: COMPOSITION CAPILLAIRE A BASE DE MINOXIDIL (57) Abstract <p>A hair care composition for stimulating keratinocyte growth and promoting regrowth of hair, characterised in that it contains 0.1-3 wt % of Minoxidil, 0.1-3 wt % of cyclodextrin, 0.5-10 wt % of a Minoxidil solvent, 30-50 wt % of an alcohol, and qs 100 % of water.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne une composition capillaire pour stimuler la croissance des kératinocytes et favoriser la repousse des cheveux, caractérisée en ce qu'elle contient: 0,1 à 3 % en poids de Minoxidil, 0,1 à 3 % en poids de cyclodextrine, 0,5 à 10 % en poids d'un solvant du Minoxidil, 30 à 50 % en poids d'un alcool, q.s.p. 100 % d'eau.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

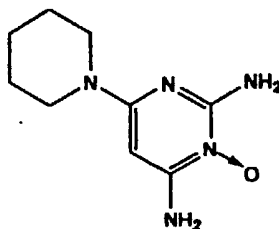
AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

COMPOSITION CAPILLAIRE A BASE DE MINOXIDIL

L'invention concerne une composition capillaire à base de Minoxidil pour stimuler la croissance des kéranocytes et favoriser la repousse des cheveux.

Il est bien connu aujourd'hui, notamment par le brevet US 4 139 619, que l'utilisation du Minoxidil par voie topique externe permet par traitement du cuir chevelu d'arrêter la chute des cheveux et de permettre leur repousse. De nombreux travaux cliniques ont démontré l'intérêt d'un tel produit et plusieurs spécialités ont été commercialisées à ce jour.

Le Minoxidil ou 6-(1-pipéridinyl)-2,4 pyrimidine diamine 3 oxyde, de formule :



présente un inconvénient majeur en ce qui concerne son utilisation. Sa solubilité dans l'eau étant très faible, il est nécessaire en effet d'utiliser des solvants peu polaires pour dissoudre cette molécule.

Dans le brevet américain précité, on a proposé d'utiliser des solvants du type glycol, comme le propylène glycol ou le polyéthylène glycol ou des solvants du type N-méthyl pyrrolidone.

On a aussi décrit des formules utilisant des véhicules du type émulsion où le Minoxidil est soit dissous, soit dispersé sous forme de solution dans les produits plus lipophiles comme des esters de sorbitan ou des alcools gras éthoxylés.

Il existe aussi des onguents associant le Minoxidil à des corps gras comme la lanoline, les huiles de paraffine et la vaseline.

Il est bien clair que ces produits sont très difficiles à utiliser, car leur usage sur le cuir chevelu est très désagréable, le patient refusant d'utiliser des produits aussi gras.

Dans le but d'améliorer ces formulations, on a proposé des formulations associant des solvants de poids moléculaire variant de 200 à 600, comme le propylène glycol ou le polyéthylène glycol, la N-méthyl pyrrolidone ou l'éther monoéthylique du diéthylène glycol à l'alcool éthylique ou isopropylique. Ces solvants associés entre eux permettent de solubiliser le Minoxidil et d'assurer sa stabilité dans le temps. Ces formulations contiennent encore cependant des doses importantes de propylène glycol (30 %).

Il est bien connu que malgré la motivation de l'utilisateur, même les lotions associant alcool éthylique et propylène glycol, qui sont considérés comme les produits les moins désagréables, sont abandonnées car les cheveux sont rapidement gras, brillants et d'aspect peu esthétique.

Une solution évidente consisterait à remplacer le polyalcool par un autre alcool, mais la formulation d'une lotion alcool éthylique/eau conduit à l'insolubilité du Minoxidil à 2 % dans un mélange 50/50.

Par rapport aux lotions classiques qui utilisent des associations alcool/polyalcool, le but de cette invention est la réalisation d'une lotion capillaire agréable d'utilisation, tout en utilisant une quantité beaucoup plus faible de polyalcool, notamment le propylène glycol.

La composition capillaire selon l'invention est caractérisée en ce qu'elle contient :

- 0,1 à 3 % en poids de Minoxidil,
- 0,1 à 3 % en poids de cyclodextrine,
- 0,5 à 10 % en poids d'un solvant du Minoxidil,
- 30 à 50 % en poids d'un alcool,
- q.s.p. 100 % d'eau.

Selon un autre aspect de la présente invention, la quantité de cyclodextrine présente dans la composition capillaire est telle qu'elle permet de diminuer substantiellement la quantité de solvant du Minoxidil qu'il serait normalement nécessaire d'ajouter pour obtenir une solubilité comparable du Minoxidil en absence de ladite cyclodextrine.

Les cyclodextrines aptes à être utilisées pour la réalisation des compositions capillaires selon l'invention sont bien connues. On pourra en trouver une liste exhaustive dans plusieurs documents qui sont à la disposition de l'homme du métier.

Parmi les cyclodextrines qui sont avantageusement utilisées dans le cadre de la présente invention, on citera les cyclodextrines choisies parmi les α -cyclodextrines, les β -cyclodextrines, les β -cyclodextrines partiellement méthylées et les hydroxypropyl- β -cyclodextrines, seules ou en mélange. Les α -cyclodextrines sont solubles dans l'eau à environ 12,7 %, les β -cyclodextrines sont solubles à environ 1,8 % et les β -cyclodextrines partiellement méthylées solubles à environ 68 %.

On choisira de préférence les cyclodextrines seules ou en mélange dont la solubilité dans l'eau est supérieure à 6 %.

Les β -cyclodextrines partiellement méthylées sont préférées pour les compositions selon l'invention.

Les solvants du Minoxidil sont ceux qui sont généralement connus pour présenter une telle propriété, à savoir les dérivés glycoliques ou la N-méthyl pyrrolidone ou les éthers monoéthyliques de diéthylène glycol.

Parmi les dérivés glycoliques, on citera à titre indicatif le propylène glycol, l'éthylène glycol, le dipropylène glycol et en général tous les polyéthylène-glycols de poids moléculaire variant de 200 à 600.

Le propylène glycol est néanmoins le glycol préféré pour la réalisation des compositions selon l'invention.

De préférence, la composition contient de 2 à 8 % de solvant du Minoxidil.

Parmi les alcools qui sont en fait des monoalcools, on peut citer les alcools en C_2 - C_4 et notamment l'alcool éthylique ou l'alcool isopropylique.

Lors d'essais effectués sur des patients en utilisant différentes lotions selon la présente invention, on a trouvé que les compositions capillaires selon l'invention présentaient des qualités particulièrement intéressantes après application, en ce qui concerne les trois aspects suivants :

- aspect non gras,
- temps de séchage de 5 minutes environ,
- facilité de coiffage.

Par ailleurs, 30 minutes après application, la chevelure présentait un aspect naturel, c'est-à-dire que les cheveux étaient "non gras", gonflants, non ternes, doux et faciles à coiffer.

Le lendemain des applications, ce même aspect était parfaitement conservé.

L'invention concerne également un procédé de traitement cosmétique contre l'alopecie consistant à appliquer une dose journalière efficace de Minoxidil sous la forme d'une composition telle que décrite précédemment.

- 5 La préparation des compositions selon l'invention s'effectue par mélange des différents ingrédients et plus précisément par dissolution du Minoxidil dans la phase alcoolique puis ajout de ou des cyclodextrines, dudit solvant du Minoxidil et enfin de l'eau.

10 La lotion obtenue est limpide agréable à utiliser, non grasse et non collante.

Afin d'obtenir un séchage rapide de la composition et la meilleure tolérance possible, la composition doit de préférence avoir un degré alcoolique inférieur à 55 % en volume.

15 Les exemples ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1

On réalise par dissolution de Minoxidil dans de l'alcool éthylique à 95 v/v puis ajout des autres ingrédients, une composition comprenant :

- 20 . Minoxidil 2 g
 . β -cyclodextrine (P.M.C.D.) 1 g
 . Alcool éthylique à 95 v/v ... 42,3 g
 . Propylène glycol 5 g
 . Eau purifiée qsp 100 ml.

P.M.C.D. : cyclodextrine partiellement méthylée.

25

Exemple 2

On réalise selon le mode opératoire de l'exemple 1 la composition suivante :

- 30 . Minoxidil 1 g
 . β -cyclodextrine (P.M.C.D.) ... 1 g
 . Alcool éthylique à 95 v/v ... 40 g
 . Propylène glycol 10 g
 . Eau purifiée qsp 100 ml.

Exemple 3

On réalise selon le mode opératoire de l'exemple 1 la composition suivante :

- . Minoxidil 1 g
- 5 . α -cyclodextrine 0,5 g
- . Propylène glycol 1 g
- . Alcool éthylique à 95 v/v 42 g
- . Eau purifiée qsp 100 ml.

10 Exemple 4

On réalise selon le mode opératoire de l'exemple 1 la composition suivante :

- . Minoxidil 2 g
- . β -cyclodextrine (P.M.C.D.) 1 g
- 15 . Propylène glycol 2 g
- . Alcool éthylique à 95 v/v 42,3 g
- . Eau purifiée qsp 100 ml.

Exemple 5

20 On réalise selon le mode opératoire de l'exemple 1 la composition suivante :

- . Minoxidil 2 g
- . Hydroxypropyl β -cyclodextrine .. 1 g
- . Propylène glycol 2 g
- 25 . Alcool éthylique à 95 v/v 42,3 g
- . Eau purifiée qsp 100 ml.

Exemple 6 (comparatif)

Selon le mode opératoire de l'exemple 1, on réalise la composition

30 suivante :

- . Minoxidil 2 g
- . Alcool éthylique à 95 v/v 30 g
- . Propylène glycol 30 g
- . Eau purifiée qsp 100 ml.

Exemple 7 - Essai sur le cuir chevelu

Les expériences relatives ci-après ont pour objet d'évaluer comparativement l'acceptabilité cosmétique et l'efficacité des compositions de lotion capillaire des exemples 1 à 6.

- 5 L'essai monocentrique a été effectué dans un centre spécialisé sur 12 sujets masculins en double aveugle, randomisé, réalisé en hémi-tête.

. L'essai a duré 8 jours.

. La quantité de composition appliquée par hémi-tête était de 0,5 ml.

- 10 Les compositions des exemples 1 à 5 ont un temps de séchage de cinq minutes environ et se sont révélées satisfaisantes en ce qui concerne l'aspect non gras de cheveux et la facilité de coiffage de ceux-ci. Ainsi, 30 minutes après l'application, la chevelure a un aspect naturel, les cheveux sont gonflants, "non gras", non ternes, doux, faciles à coiffer.

- 15 . Le lendemain des applications, ces cheveux restent "non gras", "non alourdis", gonflants, doux, brillants, faciles à coiffer, d'aspect naturel.

La composition de l'exemple 1 s'est révélée la plus intéressante par rapport aux trois autres compositions testées :

- 20 Les problèmes rencontrés avec la composition de l'exemple 6 sont les suivants :

- . Temps de séchage supérieur à 30 minutes,
- . Aspect "gras" des cheveux.

- 25 Les compositions des exemples selon l'invention se sont révélées, à quantité égale de Minoxidil, aussi efficaces que les mêmes compositions de l'art antérieur.

REVENDICATIONS

1. Composition capillaire pour stimuler la croissance des kératinocytes et favoriser la repousse des cheveux, caractérisée en ce qu'elle contient :
 - 5 0,1 à 3 % en poids de Minoxidil,
 - 0,1 à 3 % en poids de cyclodextrine,
 - 0,5 à 10 % en poids d'un solvant du Minoxidil,
 - 30 à 50 % en poids d'un alcool,
 - q.s.p. 100 % d'eau.
- 10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient 2 à 8 % en poids d'un solvant du Minoxidil.
3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,5 et 2 % de Minoxidil.
- 15 4. Composition selon la revendication 1 à 3, caractérisée en ce que ladite cyclodextrine est choisie parmi les α -cyclodextrines, les β -cyclodextrines, les β -cyclodextrines partiellement méthylées et les hydroxypropyl- β -cyclodextrines, seules ou en mélange.
- 20 5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que ladite cyclodextrine est choisie parmi les β -cyclodextrines partiellement méthylées.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'alcool est choisi parmi l'alcool éthylique et l'alcool isopropylique.
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le solvant du Minoxidil est choisi parmi les polyéthylène glycols de poids moléculaire variant de 200 à 600, de préférence le propylène glycol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/FR 95/00335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR,A,2 602 421 (L'OREAL) 12 February 1988 see the whole document -----	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 1995

Date of mailing of the international search report

21. 08. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PLT/FR 95/00335

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2602421	12-02-88	LU-A- 86548	02-03-88
		BE-A- 1001045	20-06-89
		CA-A- 1302288	02-06-92
		CH-A- 673390	15-03-90
		DE-A- 3726176	11-02-88
		GB-A, B 2194888	23-03-88
		JP-A- 63044513	25-02-88
		NL-A- 8701854	01-03-88
		US-A- 4820512	11-04-89
<hr/>			

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. de Internationale No

PLI/FR 95/00335

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K7/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR,A,2 602 421 (L'OREAL) 12 Février 1988 voir le document en entier -----	1-7

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 Août 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21. 08. 95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document International No

PL 1/FR 95/00335

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2602421	12-02-88	LU-A- 86548	02-03-88
		BE-A- 1001045	20-06-89
		CA-A- 1302288	02-06-92
		CH-A- 673390	15-03-90
		DE-A- 3726176	11-02-88
		GB-A, B 2194888	23-03-88
		JP-A- 63044513	25-02-88
		NL-A- 8701854	01-03-88
		US-A- 4820512	11-04-89
